

BAB 1**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Kanker tiroid adalah keganasan endokrin yang tersering, insidensinya terus meningkat selama 20-30 tahun terakhir. Data dari *Global Cancer Statistic* (GLOBOCAN) 2018 menempatkan karsinoma tiroid di peringkat kesembilan dengan angka kejadian terbesar di seluruh dunia sekitar 567.000 kasus (Bu *et al.*, 2017, Bray *et al.*, 2018). Berdasarkan hasil data riset kesehatan dasar tahun 2013 yang dilaksanakan oleh Pusdatin Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan karsinoma tiroid berada pada peringkat kelima keganasan terbanyak. Jumlah penderita kasus baru kanker tiroid di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 147 kasus (Pusdatin, 2015). Jumlah kasus *papillary thyroid carcinoma* (PTC) bulan Januari 2011 hingga Desember 2018 di Unit Patologi Anatomi Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr. Soetomo sebanyak 548 kasus.

Papillary tiroid carcinoma bersifat indolen dan dapat disembuhkan dengan angka harapan hidup 10 tahun lebih dari 90%. Walaupun memiliki gambaran biologis yang baik namun ditemukan juga PTC yang agresif (Luo *et al.*, 2017; Norman, 2016). Angka insiden kanker tiroid meningkat lebih cepat daripada keganasan lain, mencapai 3,8% per tahun. Angka mortalitas kanker tiroid juga meningkat lebih cepat daripada kanker yang lain yaitu sekitar 2,3% per tahun. Peningkatan insidensi ini terutama pada jenis PTC, yaitu sekitar 80% dari semua kasus kanker tiroid (Ariza *et al.*, 2018, Abdullah *et al.*, 2019). Sesuai dengan

penelitian yang dilakukan oleh Norman pada tahun 2016 menyatakan bahwa peningkatan kasus PTC dalam kurun waktu 10 tahun terakhir mencapai angka 80-90% (Norman, 2016).

Sampai saat ini, diperkirakan bahwa 30% -80% pasien PTC memiliki metastasis KGB regional yang menyebabkan rekurensi, metastasis jauh, dan penurunan kelangsungan hidup. Paulino dkk menyatakan bahwa terjadinya metastasis ke KGB pada PTC mencapai > 50% kasus, dan hal ini berhubungan dengan prognosis yang buruk. Pasien PTC yang telah bermetastasis mempunyai risiko yang lebih tinggi karena prognosis yang buruk dimulai dari penurunan kualitas hidup pasien sampai terjadinya kematian (Jin *et al.*, 2017; Tallon *et al.*, 2014).

Metastasis dapat diartikan sebagai pelepasan sel-sel dari tumor induk, menembus membran basal yang kemudian diangkut melalui aliran darah atau getah bening ke bagian tubuh yang jauh. Kompartemen sentral, lateral dan mediastinum, merupakan lokasi metastasis yang sering terjadi (Stricker *et al.*, 2010; Jin *et al.*, 2017). Signifikansi metastasis KGB pada pasien PTC masih kontroversial. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa spesifisitas saat mendeteksi KGB dengan *Ultrasonografi* (USG) adalah 87% hingga 97%, sementara sensitivitasnya hanya 23% hingga 38% dan sulit untuk menilai KGB sental dan mediastinum yang terletak lebih dalam serta retrofaringeal (Sun *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2017).

Studi sebelumnya melaporkan bahwa metastasis KGB hanya mempengaruhi rekurensi tetapi tidak pada kelangsungan hidup. Bukti terbaru dari studi *case control* dengan skala besar menunjukkan bahwa metastasis KGB dan

eksisi bedah yang tidak lengkap adalah dua tanda utama yang terkait dengan morbiditas yang tinggi. Masalah ini bukan masalah baru, sejak bertahun-tahun lalu sudah disusun alat ukur prognosis untuk mengantisipasi risiko kambuh dan antisipasi manajemen pasien yang tepat. Beberapa ahli menganggap adanya KGB pada kompartemen sentral sama pentingnya dengan tumor primer (Sun *et al.*, 2015; Orbach, 2016).

Pasien PTC pasca tiroidektomi, terutama yang ditemukan telah bermetastasis, harus menjalani observasi ketat dengan melakukan kontrol rutin. Namun banyak faktor yang dapat mempengaruhi kepatuhan pasien dalam rangka melakukan kontrol tersebut, hal ini menyebabkan angka kejadian rekurensi dan metastasis pada pasien PTC pasca tiroidektomi tidak bisa dikenali lebih awal. Saat ini belum ditemukan cara yang paling efektif dalam mendeteksi lebih dini gambaran PTC yang berpotensi lebih agresif tersebut. Untuk itu diperlukan adanya penanda yang dapat mengenali gambaran sel tumor sehingga bisa memprediksi lebih awal tingkat agresifitas dan kemampuan sel tumor untuk bermetastasis.

Metastasis PTC ke KGB dapat merupakan hasil ekspresi reseptor *chemoattractant* oleh sel-sel PTC. Kemokin merupakan molekul *chemoattractant* yang berkontribusi pada perkembangan serta progresi sel-sel kanker dan metastasis tumor. Kemokin merupakan *family* dari sekitar 50 protein kemotaksis (8-10 kDa) yang diklasifikasikan ke dalam empat kelompok yang terkonservasi yaitu CXC, CC, C, dan CX3C (Gonza'lez *et al.*, 2009).

Kemokin yang berperan dalam migrasi sel tumor adalah CXCL12 yang memiliki reseptor spesifik yaitu CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) yang

terekspresi pada membran sel tumor. Bukti terbaru menunjukkan bahwa sel kanker yang bermetastasis memiliki ekspresi CXCR4 yang berlebihan, dan hal tersebut memainkan peran penting dalam *homing* sel-sel kanker ke tempat-tempat metastasis spesifik. Ikatan antara CXCL12 dan CXCR4 akan mengaktifkan pensinyalan AKT dan *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK)/ERK yang akan meningkatkan kemampuan migrasi sel tumor termasuk sel PTC serta menginduksi angiogenesis. Sebuah studi baru-baru ini melaporkan bahwa migrasi sel tumor yang dimediasi kemokin CXCL12 diatur oleh pensinyalan *Nuclear Factor Kappa-B* (NF- κ B) (Teicher & Fricker, 2010; Lin *et al.*, 2018). Perubahan ekspresi reseptor kemokin telah dilaporkan pada beberapa tumor, termasuk kanker payudara, melanoma maligna, kanker paru, karsinoma sel skuamosa kepala dan leher serta kanker tiroid (Gonza'lez *et al.*, 2009; Shin *et al.*, 2013).

Proses metastasis terjadi dalam 2 tahap yaitu invasi *Extracellular matrix* (ECM) dan kerusakan vaskuler. Invasi ECM adalah proses aktif yang dapat diuraikan menjadi empat tahapan penting yaitu *detachment*, degradasi matriks ekstraseluler, *attachment* dan migrasi (Stricker *et al.*, 2010; Kumar *et al.*, 2018). Proses *detachment* melibatkan hilangnya fungsi *E-cadherin*, aktivasi *gen β -catenin*, faktor transkripsi *Snail* dan *Twist* yang mensupresi ekspresi *E-cadherin* dan terdapat proses *Epithelial-mesenchymal transition* (EMT). Proses EMT ini diduga meningkatkan sifat sel tumor ganas menjadi lebih invasif dan motil (Jiang *et al.*, 2015). Proses degradasi matriks ekstraseluler melibatkan enzim proteolitik seperti *cathepsin-D*, *urokinase* dan *matrix metalloproteinase* (MMP). Proses *attachment* melibatkan *integrin*, *laminin*, kolagen tipe IV, MMP-2 dan MMP-9. Proses migrasi

melibatkan aktin sitoskeleton. Semua proses ini dilalui sel tumor ganas guna tercapainya metastasis (Jiang et al., 2015; Kumar *et al.*, 2018).

Matrix metalloproteinase mendorong invasi dan motilitas sel dengan degradasi ECM. Salah satu subgrup dari MMP adalah gelatinase yaitu *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) yang mendapat perhatian besar dalam studi tentang *acquisition* sifat invasi tumor dan metastasis, karena mendegradasi kolagen IV, yang merupakan komponen utama dari membran basal (Stricker TP *et al.*, 2010; Luo *et al.*, 2017). Ekspresi dan aktivitas MMP-9 dipelajari secara intensif sering meningkat pada kanker manusia yang berkorelasi dengan stadium tumor, peningkatan metastasis, dan prognosis yang buruk (Hua *et al.*, 2011).

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis peran protein CXCR4 dan MMP-9 pada metastatik KGB regional leher PTC. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar terhadap rencana penanganan pasien dengan PTC yang lebih optimal sehingga dapat membantu menurunkan angka rekurensi atau metastasis dengan terapi yang lebih agresif serta sebagai faktor prognostik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi CXCR4 pada PTC dengan dan tanpa metastasis KGB regional leher?
2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi MMP-9 pada PTC dengan dan tanpa metastasis KGB regional leher?

3. Apakah terdapat hubungan ekspresi CXCR4 dengan status metastatik KGB regional leher pada PTC?
4. Apakah terdapat hubungan ekspresi MMP-9 dengan status metastatik KGB regional leher pada PTC?
5. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi CXCR4 dan MMP-9 dengan status metastatik KGB regional leher pada PTC?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis peran protein CXCR4 dan MMP-9 dalam proses metastasis KGB regional leher pada PTC.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan ekspresi CXCR4 pada PTC dengan dan tanpa metastasis KGB regional leher.
2. Menganalisis perbedaan ekspresi MMP-9 pada PTC dengan dan tanpa metastasis KGB regional leher.
3. Menganalisis hubungan ekspresi CXCR4 dengan status metastatik KGB regional leher pada PTC.
4. Menganalisis hubungan ekspresi MMP-9 dengan status metastatik KGB regional leher pada PTC.
5. Menganalisis hubungan antara ekspresi CXCR4 dan MMP-9 dengan status metastasis KGB regional leher pada PTC.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai peran protein ekspresi CXCR4 dan MMP-9 dalam proses metastasis KGB regional leher pada PTC

1.4.2 Manfaat praktis

Ekspresi CXCR4 dan MMP-9 dengan kejadian metastatik kelenjar getah bening regional leher diharapkan dapat digunakan sebagai petanda yang mempunyai nilai prognostik dan dapat dijadikan acuan terhadap kemungkinan terjadinya invasi dan metastasis, sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.